

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

94441

Patent dodatkowy
do patentu _____

MKP A01n 9/22

Zgłoszono: 15.03.73 (P. 161292)

15.03.72 dla zastrz. 2, 9-15;
Pierwszeństwo: 18.10.72 dla zastrz. 1, 3-18
Stany Zjednoczone Ameryki

Int. Cl². A01N 9/22

Zgłoszenie ogłoszono: 02.01.74

Opis patentowy opublikowano: 31.12.1977

Twórca wynalazku: _____

Uprawniony z patentu: Rohm and Haas Company,
Filadelfia (Stany Zjednoczone Ameryki)

Środek przeciw gryzoniom

Przedmiotem wynalazku jest środek przeciw gryzoniom, zawierający nośnik i substancję aktywną oraz ewentualnie składniki pomocnicze, przeznaczony do zwalczania szkodliwych gryzoni.

Stosowanie środków przeciw gryzoniom w postaci fumigantów, środków do rozpryskiwania oraz pułapek stanowi podstawowy sposób zwalczania szkodliwych gryzoni. Termin „szkodliwe gryzonie” obejmuje nie tylko przedstawicieli rzędu Rodentia, ale także przedstawicieli rzędu Lagomorpha, które jeżeli się ich nie zwalcza, są niebezpieczne dla zdrowia i powodują straty ekonomiczne.

Środki przeciw gryzoniom można stosować w postaci proszków do znakowania przynęt oraz środków, którymi opryskuje się naturalne pożywienie gryzoni. Środki w postaci przynęty zawierające związki przeciw gryzoniom można podzielić na jednodawkowe i wielodawkowe. Dotychczas preferowano stosowanie środków wielodawkowych, ponieważ były one bezpieczniejsze niż stosowane obecnie środki jednodawkowe. Do wielodawkowych środków przeciw gryzoniom zalicza się takie środki zapobiegające koagulacji, jak różne pochodne 4-hydroksykumaryny i indandionu-1,3. Środki takie, spożywane codziennie w niewielkich ilościach, są śmiertelne dla szczurów i myszy po wyczerpaniu zapasów witaminy K w wątrobie. Środki zapobiegające koagulacji są wobec myszy mniej skuteczne niż wobec szczurów, bowiem myszy delikatnie ogryzając pożywienie, mogą zjeść niewystarczającą do spowodowania śmierci ilość przynęty.

Bardzo pożądane jest zatem opracowanie jednodawkowego środka przeciw gryzoniom, skutecznie działającego na wiele szkodliwych gryzoni, a mało toksycznego w stosunku do ludzi operujących takim materiałem i do zwierząt nie będących celem zwalczania.

Wiele związków wykazuje toksyczne działanie w stosunku do gryzoni. Niewiele z nich jest jednak odpowiednich jako składniki środka przeciw gryzoniom, gdyż jest konieczne aby szkodliwy gryzoń dobrowolnie spożył odpowiednią ilość trucizny, pomimo dostępności dostatecznej ilości pożywienia niezawierającego

trucizny. W przypadku przynęt kluczową własnością jest faworyzowanie ich przez gryzonie. Bardzo ważnymi cechami wszystkich środków przeciw gryzoniom są: bezpieczeństwo i skuteczność działania.

Fenylkarbaminiany pirydylometylu, które są substancją aktywną środka według wynalazku są tak wybitnie toksyczne w stosunku do bardzo wielu szkodliwych gryzoni, że do zniszczenia gryzonia wystarczająca jest jedna dawka środka. Poza tym związki te są stosunkowo bezpieczne przy stosowaniu w obecności innych gatunków zwierząt, które jeżeli nawet spożyją ograniczoną ilość środka przeciw gryzoniom nie ulegają zatruciu. Ponadto, szczury i inne szkodliwe gryzonie chętnie jedzą przynęty zawierające śmiertelne dawki tych związków. Fenylkarbaminiany pirydylometylu można także stosować jako składniki środka przeznaczonego do spryskiwania pożywienia naturalnego. Można je również używać w postaci proszków rozsypywanych na drogach uczęszczanych przez gryzonie, a zwłaszcza przez myszy, które mają zwyczaj czyścić nogi liżąc je.

Środek według wynalazku zawiera nośnik i substancję aktywną oraz ewentualnie składniki pomocnicze.

Substancją aktywną środka według wynalazku jest związek o wzorze 1, w którym X oznacza grupę $-NO_2$, $-CN$, $-CF_3$, $-SR$, $-SOR$, $-SO_2R$ lub $-SO_2NH_2$, w których to grupach R oznacza ewentualnie rozgałęziony niższy rodnik alkilowy zawierający 1–6 atomów węgla. Korzystną substancją aktywną środka według wynalazku jest związek o wzorze 1, w którym X oznacza grupę $-SR$, SOR lub $-SO_2R$, w których R oznacza grupę metylową. Należy zaznaczyć, że każdy z podstawników pierścienia fenyloвого znajdujący się w pozycji para silnie przyciąga elektrony (tzn. stałe podstawienie Hammetta δ jest dla niego większe niż około 0,23), wyjąwszy grupę alkilotic. Anomalię tę tłumaczy się faktem, iż grupa alkilotic ulega zazwyczaj utlenieniu in vivo do grupy alkilofinylowej.

Związki o wzorze 1 otrzymuje się w reakcji pomiędzy równomolowymi ilościami podstawionego fenyloizocyjanianu i (3-pirydylo) metanolu w obecności obojętnego rozpuszczalnika, takiego jak pirydyna, węglowodór aromatyczny lub acetonitryl. Reakcję tę przedstawiono na schemacie 1 na rysunku. Przykład takiej reakcji przedstawiono w opisie patentowym Stanów Zjednoczonych Ameryki nr 3284461. Wyjściowy związek 3-pirydylometanol jest produktem handlowym. Niektóre fenyloizocyjaniany są związkami nowymi, a otrzymuje się je znanym sposobem, działając fosgenem na pochodną aniliny. Związki te identyfikuje się metodą spektroskopii w podczerwieni.

Środek według wynalazku może być wykonany w postaci przynęty, proszku do znakowania lub preparatu do rozpryskiwania. Środek w postaci przynęty składa się z jadalnego nośnika, substancji aktywnej oraz środka konserwującego zapobiegającego zakażeniu insektami, pleśnieniu lub jętczeniu. Jako jadalny nośnik stosuje się materiał częściowo wilgotny, taki jak pożywienie w puszkach przeznaczone dla psów i kotów lub odpadki, na przykład z jabłek, jajek, boczku itp. Na ogół jednak korzystniejsze jest stosowanie suchych nośników jadalnych ze względu na to, że dłużej zachowują przydatność do spożycia. Suchy nośnik może być mieszaniną naturalnych produktów żywnościowych, takich jak zmielone ziarna kukurydzy, siewka owsiana, cukier melasy, ryż, olej roślinny, sól, suszone owoce, mączka rybna, odpady tłuszczu lub pszenica. W razie potrzeby stosowania środka w miejscach wilgotnych jako nośnik można stosować substancje wodoodporne, takie jak воск parafinowy i polimer akrylowy.

W przynęcie może znajdować się jedna lub wiele substancji toksycznych. Jeżeli przynęta zawiera tylko jeden związek toksyczny, wówczas stężenie jego musi być na tyle duże, aby skutecznie działać na gryzonie.

W zależności od wrażliwości gryzoni na związek toksyczny i od spożywanej ilości środka przygotowuje się zwykle środek w postaci przynęty zawierający 0,1% substancji aktywnej, a w przypadku myszy nawet poniżej 0,05% substancji aktywnej. Typowy produkt w postaci przynęty zawiera 0,5–1,5% wagowego substancji aktywnej. Nieoczekiwanie stwierdzono, że nie istnieje górna granica ilości toksycznej substancji aktywnej w przynęcie. Szczury, myszy i inne gryzonie tak dobrze akceptują substancję aktywną środka według wynalazku, że w razie możliwości wolnego wyboru między pożywieniem nie zawierającym trucizny i środka w postaci przynęty spożywają taką ilość środka, która zawiera wystarczającą do toksycznego działania, ilość substancji aktywnej. W przykładzie VII opisano skład środka w postaci przynęty, ale można oczywiście stosować środki tego typu o różnym składzie w zależności od warunków, w których mają być użyte.

Środek w postaci proszku do znakowania jest szczególnie skuteczny wobec myszy. Środek taki składa się z drobno sproszkowanej substancji aktywnej w mieszaninie, ze sproszkowanym nośnikiem, takim jak talk, cukier, mleko w proszku, mączka kukurydziana, mączka rybna, skrobia kukurydziana, mąka, bentonit itp. lub z ich mieszaniną wywołującą u zwierząt wrażenie zabrudzenia zmuszające do starannego lizania się. W środku tego typu stężenie toksycznej substancji aktywnej wynosi 99,9–0,75% wagowych lub nawet mniej. W przykładzie IX opisano sposób wytwarzania środka w postaci proszku.

Wstępną ocenę skuteczności środka według wynalazku oparto na zdolności uśmiercania szczurów białych (*Rattus norvegicus*), podając doustnie dwóm szczurom dawkę 50 mg/kg i obserwując skutek jej działania po 14 dniach. Jeżeli co najmniej jeden ze szczurów padł, wówczas badaną substancję czynną poddawano dalszym próbom.

Jedną z najważniejszych prób jest sposób standardowy znany pod nazwą „testu preferencji z pary”. W teście tym daje się gryzoniom wolny wybór pomiędzy pożywieniem zatrutym i niezatrutym. Test taki stanowi bardzo dobre przybliżenie warunków rzeczywistych.

W przypadku obecności tylko jednego zwierzęcia w klatce umieszcza się w niej po dwa naczynia z pożywieniem i wodą, natomiast w razie obecności wielu zwierząt umieszcza się w klatce wiele naczyń z pożywieniem i wodą. W każdym z dwóch rodzajów naczyń umieszczono pożywienie zatrute i niezatrute, w ilości przekraczającej dzienną dawkę podstawową. W każdym teście badaniom poddawano taką samą liczbę zwierząt obu płci.

Codziennie oznaczano ciężar brutto każdego naczynia określając w ten sposób ilość zjedzonego pożywienia i uzupełniano ubytki. Miejsce naczyń z przynętami zmieniano co 24 godziny w celu wyeliminowania wpływu przyzwyczajenia szczurów na wyniki testu. Gryzonie miały zatem wolny wybór rodzaju pożywienia. Śmiertelność rejestrowano codziennie.

Jako kryterium skuteczności środka jednodawkowego przyjęto, że musi on spowodować śmierć co najmniej 75% szczurów w ciągu 8 dni, jeżeli zatrutą przynętę podaje się w ciągu pierwszych 72 godzin tego okresu.

Reprezentatywne wyniki testu preferencji wykonywanego dla białych szczurów umieszczanych pojedynczo w klatce podano w tablicy I.

Tablica I

Test preferencji N-(4-R-fenilo)karbaminianów (3-pirydylo) metylu
dla białych szczurów umieszczanych pojedynczo w klatkach

Związek otrzymany w przy- kładzie	Podstawnik 4'(R) we wzorze	Zawartość substancji aktywnej w dawce pod- stawowej (części na milion)	Stosunek liczby pad- łych szczurów w ciągu 8 dni do liczby szczu- rów badanych
I	-NO ₂	50000	2/2
		5000	3/4
		2500	4/4
		1250	3/4
		1000	0/2
		625	4/4
		312	0/4
II	-CN	3000	4/4
III	-CF ₃	3000	4/4
IV	-SCH ₃	100000	4/4
		50000	2/2
		10000	4/4
		3000	4/4
		1000	4/4
		500	4/4
		300	4/4
		100	2/4
		50	0/4
		3000	3/4
V	-SC ₄ H ₉ -n	3000	4/4
VI	-SO ₂ CH ₃	50000	2/2
Otrzymany analogiczny do przykładu VI	-SO ₂ C ₃ H ₇ -n	3000	4/4
		50000	2/2
		3000	3/4
		1000	0/2
VII	-SO ₂ NH ₂	50000	2/2
		3000	3/4
		1000	0/2

Reprezentatywne wyniki testu preferencji środków zawierających związki otrzymywane sposobami opisanymi w przykładach I i IV dla szczurów wędrownych (*Rattus norvegicus*) umieszczanych pojedynczo w klatce przedstawiono w tablicy II.

Tablica II

Test preferencji dla szczurów wędrownych
umieszczonych pojedynczo w klatce.

Zawartość substancji aktywnej w dawce podstawowej (części na milion) otrzymanej według przykładu	Stosunek liczby szczurów padłych w ciągu 8 dni do liczby szczurów badanych
a) Przykład I	
100000	4/4
50000	4/4
20000	4/4
15000	4/4
10000	4/4
5000	4/4
3000	19/20
2000	17/20
2000	4/5
1000	4/4
500	0/4
b) Przykład IV	
100000	4/4
10000	4/4
5000	4/4
2500	19/20
2500	4/4
1250	4/4
625	3/4

W tablicy III przedstawiono wyniki testu preferencji N-(4-X-fenilo)karbaminianów (3-pirydylo)metylu (X oznacza podstawnik) dla 20 szczurów w klatce. Jest to bardzo surowy test, ponieważ bardziej odporne zwierzęta mogą nauczyć się unikać przynęty obserwując wpływ trucizny na ich współtowarzyszy. Śmiertelność 90% uzyskuje się stosując przynętę o zawartości 5000 części toksycznej substancji aktywnej na milion.

Tablica III

Test preferencji dla szczurów wędrownych
umieszczonych we wspólnej klatce.

Zawartość substancji aktywnej w dawce podstawowej (części na milion) otrzymanej według przykładu	Stosunek liczby szczurów padłych w ciągu 8 dni do liczby szczurów badanych
a) Przykład I	
10000	18/20
5000	18/20
3000	15/20
b) Przykład IV	
2500	20/20

Przy użyciu środków zawierających związki otrzymywane sposobami opisanymi w przykładach I i IV przeprowadzono też test preferencji dla szczurów śniadych umieszczonych pojedynczo w klatkach. Wyniki testu podano w tablicy IV.

Tablica IV

Test preferencji dla szczurów śniadych
umieszczonych pojedynczo w klatkach

Zawartość substancji aktywnej w dawce podstawowej (części na milion) otrzymanej według przykładu	Stosunek liczby szczurów padłych po 8 dniach do liczby szczurów badanych
a) Przykład I	
50000	0/2
b) Przykład IV	
100000	4/4
10000	4/4
5000	3/4
2500	4/4
2500	19/20
1250	3/4
625	2/4
312	0/4

Wykonując ten test dla 20 szczurów śniadych umieszczonych we wspólnej klatce, stwierdzono, że środek zawierający związek otrzymany w sposób opisany w przykładzie IV, podawany w dawce podstawowej 2500 części na milion powoduje śmierć 18 szczurów w ciągu 8 dni.

W tablicy V podano wyniki testów preferencji środków zawierających związki otrzymane sposobami opisanymi w przykładach I i IV dla myszy domowych (*Mus musculus*) złapanych na farmach i pojedynczo umieszczanych w klatkach. Wykonując ten test dla 20 myszy domowych umieszczonych we wspólnej klatce stwierdzono, że substancja aktywna otrzymana sposobem opisanym w przykładzie I podana w dawce podstawowej 10000 części na milion powoduje śmierć 19 myszy w ciągu 8 dni.

Tablica V

Test preferencji dla szczurów śniadych
umieszczonych pojedynczo w klatkach.

Zawartość substancji aktywnej w dawce podstawowej (części na milion) otrzymanej według przykładu	Stosunek liczby szczurów padłych po 8 dniach do liczby szczurów badanych
a) Przykład I	
100000	4/4
50000	4/4
10000	4/4
10000	15/20
5000	19/20
4000	3/4
3000	3/4
2000	4/4
1000	3/4
500	4/4
b) Przykład IV	
100000	4/4
10000	4/4
5000	4/4
2500	4/4
1250	3/4
625	2/4
312	4/4
156	4/4
75	0/4

W tablicy VI podano wyniki testu preferencji środków zawierających związek otrzymywany sposobem opisanym w przykładzie IV dla myszy płowych (*Peromyscus* spp) złapanych na farmach i pojedynczo umieszczanych w klatkach.

Tablica VI

Test preferencji dla myszy płowych
umieszczanych pojedynczo w klatkach

Zawartość substancji aktywnej w dawce podstawowej (części na milion) otrzymanej według przykładu IV	Stosunek liczby zwierząt padłych w ciągu 8 dni do liczby myszy badanych
100000	4/4
10000	4/4
5000	4/4
2500	4/4
2500	19/20
1250	3/4
625	1/4
312	0/4

W tablicy VII podano wyniki testu preferencji środka zawierającego związek otrzymany sposobem opisanym w przykładzie IV dla myszy płowych (*Microtus* spp) złapanych na farmach i pojedynczo umieszczonych w klatkach.

Tablica VII

Test preferencji dla myszy płowych,
pojedynczo umieszczonych w klatkach

Zawartość substancji aktywnej w dawce podstawowej (części na milion)	Stosunek liczby zwierząt padłych w ciągu 8 dni do liczby myszy badanych
2500	2/2
2500	18/20
1250	2/2

Innym ważnym testem jest tzw. test znakowania. W próbie tej gryzonie mogą poruszać się po obszarze, na którym znajduje się środek według wynalazku w postaci proszku do znakowania.

Myszy domowe (*Mus musculus*) umieszczano w podwójnych klatkach obie części połączone były tunelem. Środek w postaci proszku do znakowania rozsypywano w tym tunelu łączącym oraz w dołkach przy wejściu. Pożywienie i wodę dostarczano ad libitum, przy czym wodę umieszczono w jednej, a pożywienie w drugiej części klatki. Skuteczny środek jednodawkowy zabija 90% myszy w ciągu 8 dni, jeżeli zatrute pożywienie podaje się w ciągu pierwszych 72 godzin.

W tablicy VIII podano wyniki powyższego testu wykonywanego przy użyciu środka zawierającego jako substancje aktywne związki otrzymane sposobami opisanymi w przykładach I i IV.

Tablica VIII

Test znakowania dla myszy domowych.

Zawartość substancji aktywnej w proszku do znakowania, którą stanowi związek otrzymany według przykładu	Stosunek liczby myszy padłych w ciągu 8 dni do liczby myszy badanych
Przykład I	
100%	4/4
50%	4/4
10%	4/4
5%	19/20
3%	4/4
1%	4/4
0,75%	3/4
0,50%	2/4
0,25%	0/4
b) Przykład IV	
10%	4/4
5%	4/4
2,5%	4/4
1,25%	4/4
0,625	4/4
0,312	4/4
0,156	1/4

Najkorzystniejszy jako substancja aktywna środka jest N-(4-nitrofenylo)karbaminian (3-pirydylo)metylu, gdyż stwierdzono, że związek jest ten mniej toksyczny niż inne substancje aktywne środka według wynalazku wobec innych zwierząt niż gryzonie, takich które mogłyby przypadkowo spożyć środek przeciw gryzoniom. Związek ten nie jest szkodliwy dla kur, co jest jego szczególnie istotną cechą przy stosowaniu na farmach kurzych, gdzie przynęta może być również zjadalna przez kury. Na przykład, ośmiu 14-dniowym kogutom z rasy białe leghorn podawano N-(4-nitrofenylo)karbaminian (3-pirydylo)metylu w postaci podstawowych dawek żywieniowych o zawartości 15000 części tego związku na milion.

Obliczono, na podstawie danych z 48 godzin jedzenia takiego pożywienia, że kurczęta spożyły 800 mg/kg substancji toksycznej. Wszystkie jednak przeżyły bez zmian patologicznych, aczkolwiek w ciągu dwóch tygodni obserwowano początkowe objawy zatrucia. Pożywienie zawierające substancję toksyczną było zapewne dla kurczaków niesmaczne, ponieważ w ciągu pierwszego tygodnia zjadły one mniej karmy niż kurczęta karmione pożywieniem niezatrutym.

Podobnej grupie kurczaków podano wyżej wymieniony karbaminian w postaci kapsułki, w ilości 4000 mg/kg. Wykazywały one silniejsze objawy zatrucia niż poprzednia grupa, ale wszystkie wyzdrowiały w ciągu 2 tygodni, bez zmian patologicznych.

Pożądane jest także, aby środek przeciw gryzoniom był bezpieczny w stosunku do dzikiego ptactwa, które mogłoby przypadkowo spożyć przynętę. Trzem parom dorosłych gołębi – samców podawano kapsułki z wyżej wymienionym związkiem w ilości 500, 2000 i 4000 mg/kg. Wszystkie gołębie przeżyły, nie wykazując zmian patologicznych.

Środki przeciw gryzoniom nie powinny też oddziaływać na ssaki inne niż gryzonie. Wyżej wymieniony karbaminian podawano kundlom w ilości do 1000 mg/kg, w postaci zawiesiny metylocelulozowej wprowadzanej do organizmu drogą intubacji żołądkowej i nie zaobserwowano znaczących objawów zatrucia, ani też tworzenia się methemoglobiny we krwi. Poniższe przykłady ilustrują sposoby wytwarzania substancji aktywnej środka, czyli związków o wzorze 1.

Przykład I. 0,1 mola izocyjanianu p-nitrofenyłu dodaje się do roztworu 0,1 mola (3-pirydylo)metanolu w 300 ml benzenu, przy czym zachodzi egzotermiczna reakcja i tworzy się żółty osad. Zawiesinę ogrzewa się do wrzenia i miesza w ciągu 2 godzin, a następnie chłodzi się i sączy otrzymując 27 g surowego N-(4-nitrofenylo)karbaminianu (3-pirydylo)metylu (wydajność 99%), topniejącego z rozkładem w temperaturze 230–231°C. Produkt oczyszcza się przez krystalizację z 2-metoksytanolu (methyl cellosolve).

Inny sposób polega na oczyszczeniu 100 g handlowego izocyjanianu p-nitrofenyłu (Eastman Organic Chemicals) w ciągu 15 minut w środowisku bezwodnym i sączenia otrzymanej zawiesiny pod zmniejszonym

ciśnieniem. Otrzymuje się 26 g osadu. Do przesączu, zawierającego 74 g (0,45 mola) czystego izocyjanianu p-nitrofenylu w 850 ml chlorobenzenu wkrapla się 49,2 g (0,45 mola) (3-pirydylo)-metanolu w ciągu 30 minut, wskutek czego temperatura wzrasta do 50°C. Po dodaniu około 1% (3-pirydylo)metanolu zaczyna strącać się osad, a po dodaniu około 40% (3-pirydylo)metanolu zawiesina wyraźnie się zagęszcza. Zawiesinę miesza się przez całą noc w temperaturze pokojowej. Podczas trwania reakcji całość miesza się intensywnie w środowisku bezwodnym. Mieszaninę poreakcyjną sączy się, a stały produkt przemycza się dokładnie zimnym acetonem i suszy w piecu próżniowym uzyskując 123,2 g (wydajność 100%) N-(4-nitrofenylo)karbaminianu (3-pirydylo)-metylu topniejącego z rozkładem w temperaturze 232–234°C.

Przykład II. 39,4 g (0,2 mola) izocyjanianu p-tolilosulfenylu w 100 ml eteru wkrapla się do roztworu 23,6 g (0,2 mola) 4-aminobenzonitrylu w 300 ml eteru. W wyniku natychmiastowej reakcji otrzymuje się biały osad. Po godzinnym mieszanii w temperaturze pokojowej zawiesinę sączy się, a osad przemycza się eterem i suszy, otrzymuje 59 g sulfonylomocznika topniejącego w temperaturze 185–195°C.

Sulfonylomocznik rozkłada się pod ciśnieniem 1 mm Hg w krótkiej, ogrzewanej rurze. Nie można było zarejestrować temperatury destylacji, ponieważ aparat nie miał pochwy, w której można by było umieścić termometr. Otrzymuje się 14 g izocyjanianu 4-cyjanofenylu.

13,5 g (0,1 mola) izocyjanianu 4-cyjanofenylu rozpuszcza się w 50 ml suchego acetonitrylu i dodaje do roztworu 10,9 g (0,1 mola) (3-pirydylo)metanolu w 200 ml suchego acetonitrylu. Pomimo pozornego zakończenia reakcji w ciągu 5 minut zawiesinę miesza się jeszcze w ciągu 1 godziny, a następnie sączy. Po przemyciu osadu benzenem i wysuszeniu otrzymuje się 23,4 g surowego N-(4-cyjanofenyllo)karbaminianu (3-pirydylo)metylu o temperaturze topnienia 175–182°C.

Produkt ten oczyszcza się chromatograficznie na tlenku glinowym przy użyciu acetonu jako eluenta. Uzyskuje się 18 g (wydajność 71%) karbaminianu o temperaturze topnienia 205–207°C. Po krystalizacji z 95% etanolu otrzymuje się biały produkt o temperaturze topnienia 205–207°C.

Przykład III. Do roztworu 2,5 g (0,023 mola) (3-pirydylo)metanolu w 50 ml benzenu, zawierającego 0,1 g katalizatora Dabce (1,4-dwuzobicyklo[2,2,2]-joktan) wkrapla się roztwór 43 g (0,023 mola) izocyjanianu p-trójfлуorometylofenylu w 50 ml benzenu. Podczas wkrapiania temperatura wzrasta z 23°C do 35°C i wytrąca się biały osad. Po godzinnym mieszanii całość sączy się i osad suszy na powietrzu otrzymując 6,6 N-(4-trójfлуorometylofenylo)karbaminianu (3-pirydylo)metylu (wydajność 93%), topniejącego z rozkładem w temperaturze 173–175°C.

Przykład IV. Do roztworu 4,4 g (0,04 mola) (3-pirydylo)metanolu w 50 ml benzenu zawierającego 0,1 g katalizatora Dabce wkrapla się roztwór 6,6 g (0,04 mola) izocyjanianu p-metylotiofenylu (New Haven Chemicala) w 50 ml benzenu. Podczas wkrapiania wytrąca się biały osad, a temperatura wzrasta z 23°C do 34°C. Całość miesza się następnie w ciągu 16 godzin w temperaturze otoczenia i produkt wyodrębnia się na drodze sączenia. Po wysuszeniu w suszarce pod zmniejszonym ciśnieniem otrzymuje się 10,4 g N-(4-metylotiofenylo)karbaminianu (3-pirydylo)metylu (wydajność 95%) o temperaturze topnienia 133–135°C.

Przykład V. Dodając 3,2 g (0,02 mola) bromu w 50 ml CCl₄ do roztworu 2,6 g (0,2 mola) chinoliny w 50 ml CCl₄ otrzymuje się związek kompleksowy chinoliny z bromem o barwie żółtej, który odsącza się i suszy na powietrzu. Otrzymuje się 3,5 g produktu (wydajność 60%). Do roztworu 2,7 g (0,01 mola) N-(4-metylotiofenylo)karbaminianu (3-pirydylo)metylu w 100 ml 70% wodnego roztworu kwasu octowego dodaje się porcjami 2,7 g (0,01 mola) otrzymanego poprzednio związku kompleksowego. Całość miesza się w ciągu 15 minut w temperaturze otoczenia i łączy ze 100 ml wody, w wyniku czego powstaje niewielka ilość osadu, który usuwa się przez odsączenie. Przesącz alkalizuje się 25% wodnym roztworem NaOH wytrącając biały osad, który odsącza się i krystalizuje z uwodnionego etanolu. Otrzymuje się 0,5 g produktu topniejącego w temperaturze 118–121°C, stanowiącego mieszaninę dwóch składników, co stwierdzono za pomocą chromatografii cienkowarstwowej. Przesącz zatęża się prawie do sucha i po wysuszeniu w suszarce pod zmniejszonym ciśnieniem uzyskuje się 1 g białego N-(4-metylosulfinylofenylo)karbaminianu (3-pirydylo)metylu o temperaturze topnienia 139–143°C. Wydajność reakcji wynosi 34%.

Przykład VI. Do oziębionej w lodzie zawiesiny 6,2 g (0,036 mola) kwasu m-chloronadbenzoesowego w 100 ml benzenu dodaje się porcjami 4,1 g (0,015 mola) N-(4-metylotiofenylo)karbaminianu (3-pirydylo)metylu, otrzymując temperaturę poniżej 10°C. Po zakończeniu dodawania karbaminianu całość miesza się w ciągu 16 godzin w temperaturze otoczenia. Kwaśny produkt uboczny usuwa się z mieszaniny reakcyjnej dodając do niej 100 ml nasyconego roztworem węglanu sodowego, mieszając całość w ciągu 1 godziny i sącząc zawiesinę. Osad suszy się w suszarce pod zmniejszonym ciśnieniem otrzymując 3,3 g surowego N-(4-metylosulfonylofenylo)karbaminianu (3-pirydylo)metylu (wydajność 72%) topniejącego z rozkładem w temperaturze 169–173°C. Po krystalizacji z 95% etanolu otrzymuje się produkt topniejący z rozkładem w temperaturze 175–178°C.

Przykład VII. Do roztworu 3,25 g (0,05 mola) azydku sodu w 15 ml wody i 15 ml acetonu wkrapla

się 8,25 g (0,0375 mola) chlorku p-sulfamylobenzoilu w 75 ml acetonu w ciągu 15 minut, otrzymując temperaturę 0°C. W tej temperaturze całość miesza się w ciągu 1 godziny, po czym dodaje się 150 ml wody i 100 ml toluenu. Zawiesinę tę sący się pod zmniejszonym ciśnieniem i pierwszy rzut azydki p-sulfamylokarbonylu suszy się na powietrzu w ciągu 15 minut otrzymując produkt topniejący w temperaturze 134°C z gwałtownym rozkładem. Azydek p-sulfamylokarbonylu rozpuszcza się w 200 ml bezwodnego eteru dwumetylowego glikolu etylenowego, zwanego dalej glimem, suszy siarczanem magnezowym i poddaje następującej obróbce.

Do roztworu azydki p-sulfamylokarbonylu w 200 ml bezwodnego glinu wkrapla się 7,25 g (0,0665 mola) (3-pirydylo)metanolu. Otrzymany roztwór utrzymuje się w stanie wrzenia i miesza się w ciągu 3 godzin, po czym pozostawia się na 18 godzin. Otrzymaną zawiesinę sący się pod zmniejszonym ciśnieniem oddzielając 0,5 g (dwu-p-sulfamylufenylo)mocznika. Przesącz miesza się z nadmiarem eteru, a uzyskaną zawiesinę sący się pod zmniejszonym ciśnieniem otrzymując 2 g N-(4-sulfamylufenylo)karbaminianu (3-pirydylo)metylu (wydajność 17,3%), topniejącego z rozkładem w temperaturze 174°C.

W tablicach IX i X podano charakterystykę nowych związków stanowiących substancje aktywne środka według wynalazku.

Tablica IX

Związek pośredni o wzorze $4\text{-XC}_6\text{H}_4\text{NCO}$

Związek według przykładu	X	Temperatura topnienia (°C) lub temperatura wrzenia (°C) pod zmniejszonym ciśnieniem (mmHg)
I	-NO ₂	produkt handlowy
II	-CN	nie wyodrębniono
III	CF ₃	por. patent RFN nr 1138391
IV	-SCH ₃	produkt handlowy
otrzymany analogicznie do przykładu IV	-SC ₂ H ₅	67–72/0,25 mm.Hg
otrzymany analogicznie do przykładu IV	-S-n-C ₃ H ₇	90–95/0,4 mm.Hg
otrzymany analogicznie do przykładu IV	-S-n-C ₄ H ₉	105–109/0,35 mm
otrzymany analogicznie do przykładu VII	-SO ₂ -n-C ₃ H ₇	olej
otrzymany analogicznie do przykładu VII	-SO ₂ -izo-CH ₃ H ₇	48–55
otrzymany analogicznie do przykładu VII	-SO ₂ -n-C ₄ H ₉	olej
VII	-SO ₂ NH ₂	por/ J. Org. Chem. 30, 1260 (1965)

Następujące przykłady ilustrują sposób przygotowania środka w pożądanej postaci.

Przykład VIII. Przynęta. Związki otrzymane sposobami opisanymi w przykładach I–VII miesza się w laboratoryjnej mieszarce Waringa otrzymując 50 g zhomogenizowanej mieszanki wstępnej. Ilość użytego związku toksycznego zależy od pożądanego stężenia substancji aktywnej w pożywieniu. Nośnik zawiera 65% wagowych surowej zmielonej kukurydzy, 25% wagowych krajanego owsa, 5% sproszkowanego cukru i 5% oleju kukurydzianego. 50 g mieszanki wstępnej zawierającej toksyczną substancję aktywną miesza się z 450 g nośnika o podanym wyżej składzie. Składniki te miesza się w ciągu 3 minut w mieszarce typu Little Ford Lodige.

Przykład IX. Proszek do znakowania. Substancję aktywną rozdrabnia się w młynku otrzymując proszek do znakowania o zawartości 100% substancji toksycznej. W celu otrzymania materiału zawierającego 5% substancji aktywnej można ten proszek zmieszać w stosunku 1 : 19 z konfekcjonowanym cukrem 10X.

Tablica X

Związki o wzorze (3-pirydylo)-CH₂OC(O)NHC₆H₄(X-4)

Związek według przykładu	X	Temperatura topnienia (°C)	Wzór empiryczny	Skład (%)★					
				C		H		N	
I	-NO ₂	232–234 (rozkład)	C ₁₃ H ₁₁ N ₃ O ₄	57,3	(57,2)	4,0	(4,1)	15,5	(15,4)
II	-CN	205–207	C ₁₄ H ₁₁ N ₃ O ₂	66,4	(66,4)	4,1	(4,4)	16,8	(16,6)
III	-CF ₃	173–175 (rozkład)	C ₁₄ H ₁₁ F ₃ N ₃ O ₂	56,7	(56,8)	3,7	(3,7)	9,4	(9,5)
IV	-SCH ₃	133–135	C ₁₄ H ₁₄ N ₂ O ₂ S	61,3	(61,3)	5,0	(5,1)	10,2	(10,2)
otrzymany analogicznie do przykładu IV	-SC ₂ H ₅	116–119	C ₁₅ H ₁₆ N ₂ O ₂ S	62,5	(62,3)	5,6	(5,5)	9,4	(9,7)
otrzymany analogicznie do przykładu IV	-SC ₃ H ₇ -n	124–126	C ₁₆ H ₁₈ N ₂ O ₂ S	63,3	(63,6)	6,1	(6,0)	9,1	(9,3)
otrzymany analogicznie do przykładu IV	-SC ₄ H ₉ -n	115–117	C ₁₇ H ₂₀ N ₂ O ₂ S	64,5	(64,5)	6,4	(6,4)	8,8	(8,9)
V	-SOCH ₃	139–143	C ₁₄ H ₁₄ N ₂ O ₄ S	58,0	(58,0)	4,9	(4,9)	9,5	(9,7)
VI	-SO ₂ CH ₃	175–178 (rozkład)	C ₁₄ H ₁₄ N ₂ O ₄ S	55,1	(54,9)	4,6	(4,6)	9,1	(9,2)
otrzymany analogicznie do przykładu VI	-SO ₂ -n-C ₃ H ₇	164–166	C ₁₆ H ₁₈ N ₂ O ₄ S	57,4	(57,5)	5,5	(5,4)	8,2	(8,4)
otrzymany analogicznie do przykładu VI	-SO ₂ -izo-C ₃ H ₇	122–125	C ₁₆ H ₁₈ N ₂ O ₄ S	57,3	(57,5)	5,5	(5,4)	8,1	(8,4)
otrzymany analogicznie do przykładu VI	-SO ₂ -n-C ₄ H ₉	156–160	C ₁₇ H ₂₀ N ₂ O ₄ S	58,0	(58,6)	5,6	(5,8)	7,9	(8,0)
VII	-SO ₂ NH ₂	174 (rozkład)	C ₁₃ H ₁₃ N ₃ O ₄ S	49,6	(50,8)	5,5	(4,3)	13,8	(13,7)

★ Liczby w nawiasach oznaczają wartości teoretyczne, obliczone z wzorów empirycznych

Zastrzeżenia patentowe

1. Środek przeciw gryzoniom, zawierający nośnik i substancję aktywną, z n a m i e n n y t y m, że jako substancję aktywną zawiera co najmniej jeden karbaminian o wzorze 1, w którym X oznacza grupę -SR, -SOR lub -SO₂R w których R oznacza ewentualnie rozgałęziony niższy rodnik alkilowy, zawierający 1–6 atomów węgla oraz grupę -SO₂NH₂.

2. Środek według zastrz. 1, z n a m i e n n y t y m, że zawiera karbaminian o wzorze 1, w którym X oznacza grupę -SR, -SOR lub -SO₂R, w których R oznacza grupę metylową.

3. Środek według zastrz. 1, z n a m i e n n y t y m, że w postaci przeznaczonej do użycia jako przynęta zawiera co najmniej 0,05% wagowych substancji aktywnej.

4. Środek według zastrz. 3, z n a m i e n n y t y m, że zawiera 0,5–1,5% wagowych substancji aktywnej.

5. Środek według zastrz. 3, albo 4, z n a m i e n n y t y m, że zawiera jadalny nośnik, taki jak mielona kukurydza, siewka owsiana, cukier, melasy, ryż, olej roślinny, sól, suszone owoce, mączkę rybną, odpady tłuszczu, pszenicę, wosk parafinowy, polimer akrylowy lub ich mieszaniny.

6. Środek według zastrz. 1, z n a m i e n n y t y m, że w postaci przeznaczonej do znakowania zawiera 0,75–99,9% wagowych substancji aktywnej, a pozostałość stanowi sproszkowany nośnik.

7. Środek według zastrz. 6, z n a m i e n n y t y m, że jako sproszkowany nośnik zawiera talk, mleko w proszku, mączkę kukurydzianą, skrobię kukurydzianą, mąkę albo bentonit lub ich mieszaniny.

8. Środek według zastrz. 1, z n a m i e n n y t y m, że zawiera karbaminian o wzorze 1 o praktycznie technicznej czystości w postaci drobnego proszku.

9. Środek przeciw gryzoniom, zawierający nośnik i substancję aktywną, z n a m i e n n y t y m, że jako substancję aktywną zawiera co najmniej jeden karbaminian o wzorze 1, w którym X oznacza grupę -NO₂, -CN, -CF₃.

10. Środek według zastrz. 9, z n a m i e n n y t y m, że w postaci przeznaczonej do użycia jako przynęta zawiera co najmniej 0,05% wagowych substancji aktywnej.

11. Środek według zastrz. 10, z n a m i e n n y t y m, że zawiera 0,5–1,5% wagowych substancji aktywnej.

12. Środek według zastrz. 10 albo 11, z n a m i e n n y t y m, że zawiera jadalny nośnik, taki jak mielona kukurydza, sieczka owsiana, cukier, melasy, ryż, olej roślinny, sól, suszone owoce, mączkę rybną, odpady tłuszczu, pszenicę, воск parafinowy, polimer akrylowy lub ich mieszaniny.

13. Środek według zastrz. 9, z n a m i e n n y t y m, że w postaci przeznaczonej do znakowania zawiera 0,75–99,9% wagowych substancji aktywnej, a pozostałość stanowi sproszkowany nośnik.

14. Środek według zastrz. 13, z n a m i e n n y t y m, że jako sproszkowany nośnik zawiera talk, mleko w proszku, mączkę kukurydzianą, skrobię kukurydzianą, mąkę albo bentonit lub ich mieszaniny.

15. Środek według zastrz. 9, z n a m i e n n y t y m, że zawiera karbaminian o wzorze 1 o praktycznie technicznej czystości w postaci drobnego proszku.

